DOL - Dor On Line
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Universidade de Brasília - Campus de Ceilândia

ISSN: 2446-6670

Edição de Junho de 2018
Ano 18 - Número 215

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 4, n. 11 (Junho/Julho de 2018) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 215

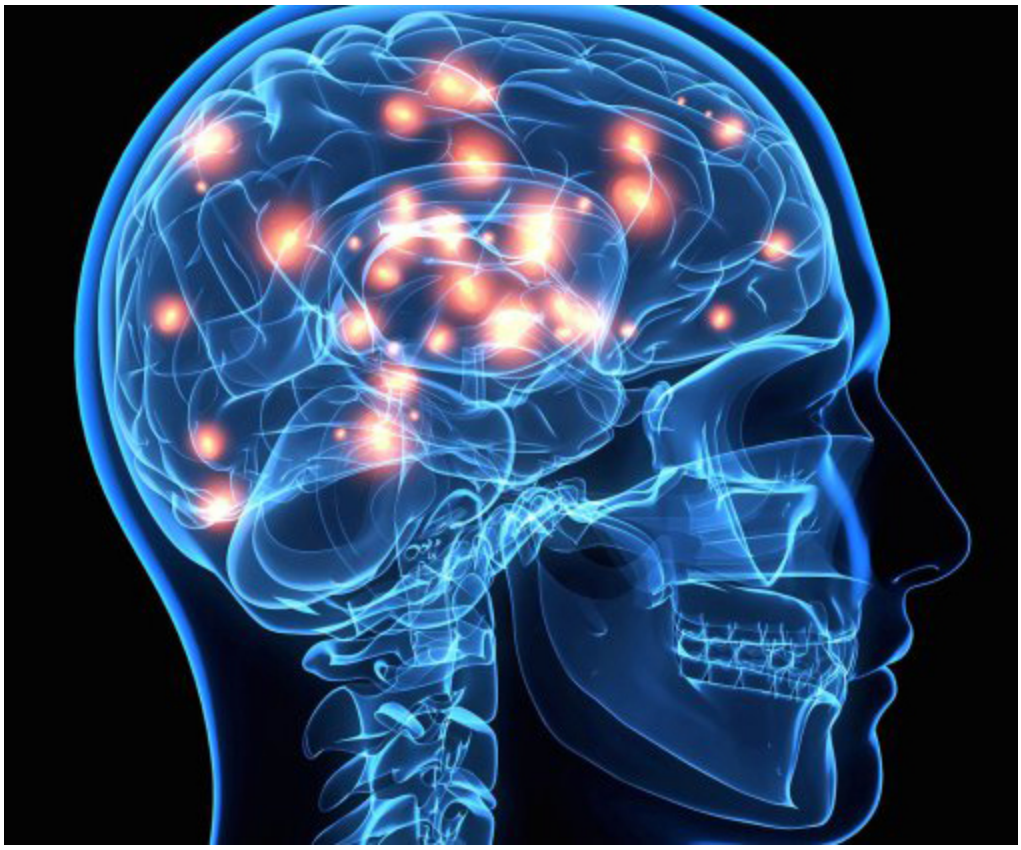
Chamada da Edição

Caros leitores, essa edição de junho traz um editorial tratando de canais iônicos seletivos na modulação da dor. Além disso, temos alertas na nossa seção de Divulgação Científica tratando de dor e transtorno mental; a dor da hanseníase e seu tratamento; efeito analgésico do álcool; a dor em família; e também a complexidade de comportamento, humor e o tratamento da dor. Temos também um relato de como foi o I Simpósio Interdisciplinar em Dor do Distrito Federal, realizado na Faculdade de Ceilândia. Na seção de Ciência e Tecnologia, trazemos alertas tratando da medição da atividade de neurônios sensoriais; a função dos receptores TRP na sensibilidade aguda ao calor; a plasticidade neuronial e a dor crônica; e a ação periférica da ocitocina na dor.

Editorial do mês:

Participação dos canais de sódio voltagem dependente (Nav 1.1) na modulação da dor

Alexandre Hashimoto Pereira Lopes*



Canais de sódio (Nav) são receptores que regulam a troca iônica e, como característica importante aumentam a excitabilidade celular que é essencial para a geração e propagação de potenciais de ação em células musculares e neurônios. Estruturalmente canais iônicos são proteínas de membrana formadoras de poros, suas principais funções incluem o equilíbrio da homeostase celular, regulação do fluxo iônico e do volume celular. Dessa maneira tem sido descrito que os canais Nav1.1 dependentes de voltagem estão presentes nas fibras nervosas aferentes primárias e, são responsáveis pela modulação da resposta dolorosa. Os canais Nav1.1 são expressos principalmente por neurônios sensoriais de médio diâmetro (constituindo 35% de todos os neurônios dentro do Gânglio da Raiz Dorsal), a maioria dos quais (> 75%) pertencem as fibras mielinizada (positivas para NF200). Por outro lado, 10% de células positivas para Nav1.1 são neurônios não mielinizados de pequeno diâmetro, incluindo membro da subfamília do canal catiônico potencial transiente potencial V 1 (TRPV1), peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP), tirosina hidroxilase, e a lectina IB4. No entanto, há uma co-expressão com o receptor 5-HT3, um marcador de neurônios Aδ mielinizados (43% das células positivas para Nav1.1 expressam 5-HT3). Por fim, 22% das células positivas Nav1.1 também expressam o receptor TRPM8, que encontra-se nas fibras C e Aδ. Assim, conclui-se que Nav1.1 é expresso principalmente por neurônios mielinizados, incluindo Fibras Aδ.

Alguns estudos demonstram que Nav1.1 está envolvido na indução da dor e, contribui para o aparecimento das desordens e irritação abdominal crônica. Recentemente foi identificado e caracterizado uma toxina da aranha tarântula (Hm1a) capaz de ativar seletivamente o canal do subtipo Nav1.1, codificado pelo gene SCN1A, cujo papel na nocicepção e na dor ainda não estão completamente

elucidados. Neste estudo, utilizando uma sonda marcada foi identificado a expressão de Nav1.1 nas fibras nociceptivas. Assim a ativação desse canal induziu dor robusta avaliado pela redução no limiar nociceptivo no comportamento de animais experimentais. Sabe-se que no intestino, existem fibras mecanossensíveis que expressam Nav1.1 e possivelmente demonstram uma maior sensibilidade às toxinas em modelos animais após indução da síndrome do intestino irritável.

Portanto, esses achados estabelecem um papel importante dos canais Nav1.1 na excitabilidade das fibras nervosas sensoriais que medeiam a dor mecânica.

Referência

- Osteen JD, Herzig V, Gilchrist J, Emrick JJ, Zhang C, Wang X, Castro J, Garcia-Caraballo S, Grundy L, Rychkov GY, Weyer AD, Dekan Z, Undheim EA, Alewood P, Stucky CL, Brierley SM, Basbaum AI, Bosmans F, King GF, Julius D. Selective spider toxins reveal a role for the Nav1.1 channel in mechanical pain. Nature. 2016;534(7608):494-9.
- Han S, Yu FH, Schwartz MD, Linton JD, Bosma MM, Hurley JB, Catterall WA, de la Iglesia HO. Na(V)1.1 channels are critical for intercellular communication in the suprachiasmatic nucleus and for normal circadian rhythms. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012; 109(6):E368-77.
- Osteen JD, Sampson K, Iyer V, Julius D, Bosmans F. Pharmacology of the Nav1.1 domain IV voltage sensor reveals coupling between inactivation gating processes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017; 114(26):6836-6841.

- Waxman SG, BLack GA. Noncanonical roles of voltage-gated sodium channels. Neuron. 2013 80(2):280-91.
- Wei F, Yan LM, Su T, He N, Lin ZJ, Wang J, Shi YW, Yi YH, Liao WP. Ion Channel Genes and Epilepsy: Functional Alteration, Pathogenic Potential, and Mechanism of Epilepsy. Neurosci Bull. 2017; 33(4):455-477.

---

* Odontólogo, pós-doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP.

1. Dor como fator de risco para o surgimento e recorrência dos transtornos mentaisHiperalgesia que dura semanas

Resultados da pesquisa de saúde mental e estudo de incidência na população holandesa

O presente estudo tem por objetivo demonstrar a relação da dor com o surgimento e recorrência dos Transtornos Mentais (TM), como depressão, ansiedade e uso de substâncias. Em um primeiro momento, realizou-se uma entrevista diagnóstica e depois o acompanhamento dos entrevistados durante três anos.

Observou-se que ser do gênero feminino, idoso, ter baixa escolaridade, não ter emprego remunerado e a presença prévia de transtornos de humor e ansiedade são fatores associados à gravidade e à interferência da dor nas atividades diárias. Além disso, a presença de dor eleva aproximadamente 2 vezes a chance do desenvolvimento de transtornos de humor e ansiedade.

Desta forma, destaca-se que a dor inespecífica é um fator de risco para os transtornos mentais. Como parte da abordagem terapêutica é necessária a inclusão de cuidados preventivos para a manutenção da saúde mental.

Marília Pereira da Silva

Referência: de Heer EW, Ten Have M, van Marwijk HWJ, Dekker J, de Graaf R, Beekman ATF, van der Feltz-Cornelis CM. Pain as a risk factor for common mental disorders. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2: a longitudinal, population-based study. Pain. 2018. 159(4):712-718

Alerta submetido em 18/05/2018 e aceito em 18/05/2018.

2. Dor neuropática na hanseníase

Devemos adotar tratamentos diferentes para dores neuropáticas de etiologias distintas?

A dor neuropática (DN) é comumente associada às doenças que afetam o sistema nervoso central, porém, pouco se discute acerca dela em outras etiologias, como na dor neuropática ocasionada pela hanseníase.

A hanseníase está associada a uma plêiade de complicações, dentre elas, a DN, que acomete cerca de 22% dos hansenianos, sendo 85% destes, acometidos após o término do tratamento bacteriológico. Embora tenha uma prevalência considerável, não há, até o momento, nenhum tratamento baseado em evidências para a DN na hanseníase, quiçá uma comparação entre o perfil sintomático.

Diante disso, pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP) avaliaram se a DN na hanseníase tem perfil sintomático semelhante ao de outras etiologias, bem como se os medicamentos regularmente prescritos para DN em pacientes hansenianos são eficazes. Eles observaram que o perfil sintomático não diferiu entre os grupos hansenianos e não hansenianos acometidos com a DN. Além disso, foi possível verificar que a amitriptilina foi o fármaco mais eficaz no alívio analgésico.

Esses dados apontam que a DN na hanseníase é tão heterogênea quanto a de outras etiologias. Além disso, a DN na hanseníase respondeu a medicamentos usualmente utilizados para controlar a DN em geral, demonstrando que ambas podem ser abordadas da mesma forma.

Thayná Moreira Gomes Marra

Referência: Raicher I, Stump PRNAG, Harnik SB, de Oliveira RA, Baccarelli R, Marciano LHSC, Ura S, Virmond MCL, Teixeira MJ, de Andrade DC. Neuropathic pain in leprosy: symptom profile characterization and comparison with neuropathic pain of other etiologies. Pain Rep. 2018; 3(2):e638.

Alerta submetido em 12/06/2018 e aceito em 12/06/2018.

3. Consumo moderado de álcool está associado a sintomas reduzidos de dor e fibromialgia em pacientes com dor crônica

Estudos recentes mostram seu papel na redução da dor

Já se sabe que consumo moderado de álcool está associado a melhoras na saúde, podendo reduzir o risco de doenças cardíacas; entretanto, nunca havia sido associado o álcool a dor crônica. O estudo publicado na Pain Medicine, teve como objetivo avaliar as associações entre a fibromialgia e uso moderado de álcool em vários pacientes com dor crônica.

A pesquisa contou com mais de 2.500 pacientes com dor crônica que se apresentaram em uma clínica na

universidade. Dos pacientes 23% relataram beber, desses, 85% classificados como consumidores moderados.

Os resultados observados pelo grupo indicaram que os usuários moderados de álcool relataram sintomas significativamente mais baixos de FM (isso é, dor generalizada e gravidade dos sintomas), intensidade da dor, interferência, ansiedade, depressão relataram maior função física. Achados semelhantes foram observados na análise dos pacientes pelo sexo, menos as associações com a gravidade dos sintomas de FM no sexo feminino e ansiedade no sexo masculino. Em pacientes que atendiam aos critérios de FM, o consumo moderado de álcool estava associado a menor intensidade de dor, interferência e depressão e maior função física.

Então para Scott et al. o consumo moderado de álcool em pacientes com dor crônica foi associado à diminuição da intensidade e interferência da dor, com menos áreas corporais dolorosas, sintomas somáticos foram menores e menor variação de humor causada pela dor (como estresse), também observaram aumento da função física desses pacientes. Sugerindo que pacientes com dor crônica que não centralização da dor, podem ser beneficiados pelo consumo moderado de álcool.

Alexandre Gomes de Macedo Maganin

Referência: Scott JR, Hassett AL, Schrepf AD, Brummett CM, Harris RE, Clauw DJ, Harte SE. Moderate Alcohol Consumption Is Associated with Reduced Pain and Fibromyalgia Symptoms in Chronic Pain Patients. Pain Med.

2018 Mar 13. doi: 10.1093/pm/pny032. [Epub ahead of print]

Alerta submetido em 12/06/2018 e aceito em 13/06/2018.

4. Para tratar a dor em sua complexidade, estude a complexidade das pessoas

Relação entre dores, superdosagem de analgésico e humor

Segundo dados recentes do Instituto Nacional de Saúde dos USA (National Institutes of Health - NIH) cerca de um terço da população americana sofre de algum tipo de dor crônica, prevalência maior que a de diabetes e doenças cardíacas. Esta alta incidência ainda acarreta gastos públicos de aproximadamente $630 bilhões relacionados a custos de tratamentos, perda de produtividade de pacientes, sem contar a perda progressiva da qualidade de vida. Mesmo frente a tal necessidade, a indústria farmacêutica tem falhado em suprir o mercado com novas drogas capazes de tratar efetivamente a dor, o que leva cada vez mais os especialistas a recorrerem a antigas terapias, mesmo que pouco eficazes, como os opioides. Esse fato lançou recentemente o país em uma nova onda crescente de pacientes desenvolvendo dependência os mais diversos opioides disponíveis legalmente, mas também ilegalmente. Além disso, a incidência de óbito relacionado a superdosagem (tratamento farmacológico) ou overdose (uso recreacional) também aumentaram.

Para combater esse fato, pesquisadores vêm tentando desenvolver novas terapias de modo a estabelecer outros protocolos farmacológicos ou novas formas de utilização de opioides, de forma mais controlada. Para que isso seja de fato eficiente, é necessário, contudo, que se tenha uma visão ao mesmo tempo mais ampla e mais individualizada da dor, considerando-a algo muito mais profundo que um simples evento bioquímico. Por exemplo, já se sabe que dores crônicas podem precipitar mudanças de humor, depressão ansiedade, dentre outras disfunções psicoemocionais. Além disso, diferentes personalidades parecem responder de forma diferente tanto a dor quanto ao tratamento farmacológico: Pessoas que tendem a catastrofizar mais tendem a desenvolver sintomas mais intensos e prolongados, refratários a tratamentos mais brandos, bem como requisitar doses maiores de opioides após cirurgia. Ao contrario, pessoas mais assertivas e positivas quanto ao tratamento controlam melhor tanto farmacologicamente (menos medicação, sem opioides) quando emocionalmente.

Para isso, um grupo de pesquisadores do NIH desenvolveu uma nova plataforma, Collaborative Health Outcomes Information Registry – CHOIR. Esta plataforma agrega dados convencionalmente coletados de todos os pacientes, mas também especificidades como interações sociais, aspectos emocionais, como o paciente compreende e interpreta sua dor, como isso afeta seu dia-a-dia, e também como o paciente desenvolve suas próprias estratégias de “controle” da dor e seus tratamentos. Com esse sistema, os pesquisadores podem agrupar pacientes com características biopsicossociais semelhantes e comparar o efeito dos tratamentos dentro deste grupo, de modo a investigar quais as abordagens são mais eficientes e aceitáveis para cada grupo.

Mateus Fortes Rossato

Referência: Darnall B. To treat pain, study people in all their complexity. Nature 557, 7 (2018).

Alerta submetido em 02/05/2018 e aceito em 20/06/2018.

5. Percepção de injustiça sobre a dor

Discordância entre pais e filhos está associada com piores resultados funcionais

Pacientes pediátricos com dor crônica (PPDC) exigem atenção, não somente de si, mas também dos familiares. Porém, estes pacientes tendem a ser influenciados pela forma como seu cuidador (geralmente os pais) lida com a sua condição. É natural que os pais desenvolvam crenças acerca do estado sintomático da criança, por isso, nos interessa conhecer a relação entre a percepção do cuidador e da criança acerca deste estado, bem como sua influência nos resultados funcionais da criança.

Visando demonstrar essa relação, um estudo realizado em Indianápolis, Estados Unidos, selecionou 253 díades, compostas pelo PPDC e seu cuidador. Os pacientes responderam questionários para identificar medidas de intensidade da dor, percepção de injustiça relacionada à dor, estresse, incapacidade funcional e qualidade de vida, e seus pais responderam um questionário acerca da sua percepção sobre os sintomas do filho.

As análises sugeriram que os resultados funcionais da criança estão associados ao grau em que crianças e pais compartilham a mesma perspectiva. Os grupos de díades contendo crianças com alta percepção de injustiça tiveram

resultados ruins. No entanto, díades em que as crianças têm avaliações de injustiça maiores do que seus pais relataram resultados melhores. Além disso, já foi demonstrado que alta catastrofização dos pais em relação às crianças resulta maior incapacidade da criança. Esses achados sugerem que as avaliações negativas da dor estão relacionadas a resultados ruins de dor em crianças, demonstrando o papel importante dos pais nesse contexto.

Thayná Moreira Gomes Marra

Referência: Miller MM, Wuest D, Williams AE, Scott EL, Trost Z, Hirsh AT. Injustice perceptions about pain: parent-child discordance is associated with worse functional outcomes. Pain. 2018; 159(6):1083–9.

Alerta submetido em 15/06/2018 e aceito em 15/06/2018.

6. I Simpósio Interdisciplinar em Dor do Distrito Federal

Uma contribuição da Universidade de Brasília para o estudo da Dor

O ano de 2018 foi eleito o Ano Global da Excelência na Educação da Dor pela Associação Internacional de Estudo da Dor (IASP) e atendendo a este chamado foi realizado o I Simpósio Interdisciplinar em Dor do Distrito Federal, realizado sob a Coordenação da Professora Doutora Kênia Fonseca Pires, com o tema ‘’Explicando a dor: da neurofisiologia da nocicepção a percepção e o olhar da equipe interdisciplinar nas práticas de educação em dor’’ no dia 09 de junho de 2018 na Faculdade de Ceilândia (UnB).

Já foi discutido no nosso editorial do mês de junho que a formação curricular em dor ainda é limitada na comunidade acadêmica e o Simpósio teve como objetivo promover e realizar uma releitura dos assuntos que envolvem a temática Dor e agregar na formação dos acadêmicos e profissionais participantes. Segundo a Professora Kênia,”é preciso lançar a semente da discussão em dor e de certa forma promover um ajuste e compartilhar uma linguagem mais unificada no DF”.

O evento contou com aproximadamente 220 participantes, entre acadêmicos da graduação de diversos cursos como

Fisioterapia, Terapia Ocupacional, Enfermagem, Farmácia, Fonoaudiologia, Educação Física e profissionais atuantes na área acadêmica e ou na prática clínica.

As atividades realizadas foram debates, mesas-redondas e apresentação de trabalhos científicos na forma de pôster. Segundo o representante da UnB na solenidade de abertura, Prof. Dr. Wagner Rodrigues Martin, “o Simpósio é o evento que oportuniza a discussão da relevância do assunto Dor e ainda possibilita levá-lo para a clínica”.

A primeira palestra foi ministrada pelo Prof. Dr. Renato Leonardo de Freitas da USP/Ribeirão Preto que abordou os aspectos multifatoriais da dor. A palestra foi conduzida sobre os mecanismos de processamento e percepção da dor e posteriormente seguindo para a relação dor física e dor emocional apresentando o cérebro como um órgão social.

Em seguida foram realizadas duas mesas-redondas.

A primeira mesa-redonda teve como tema principal Teorias de Dor e estiveram presentes as palestrantes Profª Drª. Claudia Batista Siqueira Leite, Fisioterapeuta no Hospital das Forças Armadas/DF e Professora no Centro Universitário/IESB, Profª Doutoranda Camila Cadena/Universidade de Brasília e a Profª Ms. Sylmara Esther Negrini Ferrari da USP/Ribeirão Preto, sendo moderada pela Prof. Dra Kênia.

A segunda mesa-redonda contou com Profª Drª e Fonoaudióloga Ana Paula Medeiros da UNIPLAN/DF e da Mestre e Fisioterapeuta Caroline Ribeiro Totolli moderada pelo Fisioterapeuta Marcus Vinícius Dassie, que exploraram a temática Cefaleias e Desordens temporo-mandibulares.

A segunda palestra do Simpósio teve como tema ‘’Educação da dor na prática clínica’’ e foi ministrada pelo

Fisioterapeuta e Prof. Marcus Vinícius Dassi. Foi abordado nesta palestra os efeitos do comportamento não adaptativo da dor e suas consequências no enfrentamento e tratamento da dor. Prof. Marcus citou como informações incorretas ou desnecessárias, tratamentos mal sucedidos, overdiagnósticos e overtreatments podem afetar a qualidade de vida do paciente, como exemplo o impacto das crenças negativas e também como o profissional de saúde deve lidar com a catastrofização do paciente. Ele apresentou ferramentas para o processo de educação sobre a dor e entendendo a dor crônica, metodologias como jogos, apresentações de aulas para os pacientes. Ressaltou a importância de focarmos também na difusão de conhecimentos para pacientes e familiares.

A terceira mesa-redonda teve como tema a Dor Crônica. Os palestrantes convidados foram Profª Drª e Terapeuta Ocupacional Letícia Meda Vendrusculo-Fangel/UnB, Profº Drº e Químico Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento/UnB, Editor do Boletim Dor on line (DOL) e a Profª Drª e Enfermeira Mani Indiana Funez/UnB, Membro do Conselho Editorial do Boletim DOL e foi moderada pelo Prof. Dr. Renato Leonardo de Freitas. Essa mesa-redonda abordou como é a multidimensionalidade da dor crônica, plasticidade neural e educação sobre dor crônica e como precisamos disseminar os conhecimentos em prol de maiores entendimentos dos processos neurofisiológicos que envolvem a dor.

A última mesa-redonda discutiu sobre a Sensibilização central e periférica e manejo do paciente crônico. O palestrante Prof. Dr. Wagner Martins apresentou um caso clínico e o manejo da dor crônica. O Prof. Ms Reginaldo Lordelo Filho/Estácio de Sá discutiu a abordagem biopsicossocial no manejo da dor crônica. Foi abordado sobre o impacto da cinesiofobia, hipervigilância, catastrofização e como mudar esses comportamentos. A Prof.

Dr. Kênia Fonseca Pires/UnB apresentou a neurofiologia da sensibilização periférica e central, conexões cerebrais da dor e estruturas neuroanatômicas envolvidas na potencialização da dor. A Prof. Doutoranda Camila Cadena/UnB conduziu como moderadora e destacou a continuidade de momentos com tantos conhecimentos e interações edificantes entre os palestrantes e participantes.

A demanda de promover o ensino em dor existe e é necessária para enfatizar a afirmação que é um desafio tratar dor. O I Simpósio Interdisciplinar em Dor do Distrito Federal foi um evento que trouxe temas que devem ser de conhecimento dos profissionais clínicos e também acadêmicos. Com o aumento de pacientes que chegam às clínicas relatando dor de diversas origens, se faz necessário que os profissionais, atuantes ou que ainda estão em formação, tenham comprometimento com os conhecimentos atualizados sobre a diversidade de casos clínicos, como lidar com o paciente e sua condição, como educá-lo e tratá-lo dentro de uma abordagem biopsicossocial.

Letícia Menezes Rodrigues

Kênia Pires

Alerta submetido em 11/06/2018 e aceito em 11/06/2018.

7. Técnica em larga escala para estudar atividade de neurônios sensoriais in vivo

Técnica sensível o suficiente para detectar potenciais de ação individuais

Grande parte do nosso conhecimento sobre como o Sistema Nervoso Periférico (SNP) funciona vem de registros em unidades únicas, ou seja, de uma célula nervosa por vez. Assim, este tipo de registro acaba sendo bastante trabalhoso e de baixo rendimento e muitas vezes o melhor seria estudar populações de neurônios ao mesmo tempo. Com o intuito de monitorar a atividade de centenas de neurônios sensoriais simultaneamente e ao mesmo tempo saber também como uma única célula responde, alguns grupos de pesquisa vêm utilizando uma nova técnica de imagem in vivo com a proteína GcaMP, que é um indicador de cálcio. No estudo publicado recentemente pelo grupo britânico liderado pelo professor Stephen McMahon, os autores marcaram seletivamente os aferentes primários de camundongos com GcAMP6 e visualizaram as respostas funcionais destes neurônios a estimulação periférica in vivo. Interessantemente, com a utilização desta técnica foi possível monitorar a atividade de uma centena de neurônios

ao mesmo tempo e, além disso, caracterizar a resposta de uma grande população de neurônios sensoriais a estímulos inócuos, nocivos térmicos e mecânicos em condições normais bem como apos uma inflamação. Chisholm e colaboradores demonstraram que a maioria dos aferentes nociceptivos primários são polimodais, isto é, um mesmo neurônio é capaz de responder a estímulos mecânicos e térmicos. Alem disso, os autores avaliaram especificamente a pequena população de neurônios periféricos que respondem ao frio e observaram uma sensibilização significativa ao resfriamento após um modelo de inflamação estéril e persistente, com sensibilidade significativamente aumentada já em reduções de temperatura de 5°C quando comparadas a respostas na ausência de inflamação. Deste modo, isso demonstra não apenas novos achados interessantes sobre a (patologia) fisiologia do SNP, mas também demonstra a sensibilidade dessa técnica de imagem às mudanças fisiológicas nos aferentes primários. Com esta técnica, os autores puderam caracterizar propriedades de resposta a estímulos naturais e elétricos e demonstrar a polimodalidade na maioria dos neurônios, bem como sua sensibilização sob condições inflamatórias. Contudo, os dados de Chisholm e colaboradores vão contra a um estudo publicado no final de 2016 que caracteriza os nociceptores como modalidade específicos (para ver nosso alerta sobre este outro artigo, por favor veja ,http://www.dol.inf.br/Html/Bau/Edicao-17-204.pdf, alerta 8). Deste modo, mais estudos ainda precisam ser realizados a fim de confirmar se o que já se sabia ha muito tempo, de que de fato os nociceptores são polimodais ou realmente demonstrar se são modalidade-especifico, um novo conceito abordado por Emery e colaboradores.

Larissa Garcia Pinto

Referências:

- Chisholm KI, Khovanov N, Lopes DM, La Russa F, McMahon SB. Large Scale In Vivo Recording of Sensory Neuron Activity with GCaMP6. eNeuro. 2018 5(1). pii: ENEURO.0417-17.2018.
- Emery EC, Luiz AP, Sikandar S, Magnúsdóttir R, Dong X, Wood JN. In vivo characterization of distinct modality-specific subsets of somatosensory neurons using GCaMP. Sci Adv. 2016; 2(11):e1600990. eCollection 2016 Nov.

Alerta submetido em 01/05/2018 e aceito em 23/05/2018.

8. Um trio de canais TRP medeia a sensibilidade aguda ao calor nocivo

A presença de três canais TRP funcionais é crucial para que respostas ao calor nocivo sejam executadas

A dor aguda representa um sinal protetor crucial contra injúrias potenciais ou reais. Enquanto os neurônios que projetam sinais nociceptivos já foram descritos há mais de um século, os sensores moleculares que detectam insultos mecânicos e térmicos ainda precisam ser completamente identificados. Esse estudo mostra que a sensibilidade ao calor em camundongos depende de uma tríade de canais iônicos TRP (Transient Receptor Potential): TRPM3, TRPV1,

TRPA1. Os resultados mostram que a robusta resposta somatossensorial ao calor aos níveis celular e comportamental ocorre somente se pelo menos um desses três canais TRP está funcional. Porém, a eliminação farmacológica e genética combinada dos três canais previne respostas ao calor em ambos neurônios isolados e fibras sensitivas tipo C e A delta que inervam a pele. Animais triplamente nocauteados para os três subtipos de canais TRP (Trpv1−/−Trpm3−/−Trpa1−/−) não apresentaram a resposta aguda de retirada ao calor, que possui papel protetor contra danos térmicos, mas mantiveram intactas as respostas a estímulos mecânicos e ao frio e preservaram a preferência por temperaturas moderadas. Tais achados indicam que o início da resposta à dor evocada por calor nas terminações nervosas depende dos três canais iônicos funcionalmente redundantes, representando um mecanismo protetor contra danos ocasionados por temperaturas elevadas.

Francisco Isaac Fernandes Gomes

Referência: Vandewauw I, De Clercq K, Mulier M, Held K1, Pinto S, Van Ranst N, Segal A, Voet T, Vennekens R, Zimmermann K, Vriens J, Voets T. A TRP channel trio mediates acute noxious heat sensing. Nature. 2018;555(7698):662-666.

Alerta submetido em 22/05/2018 e aceito em 22/05/2018.

9. Pacientes com osteoartrite de joelho demonstram alterações na conectividade da ínsula

Estudos de imagem revelam informações poderosas para entender os fundamentos neurais da dor crônica

A conectividade cerebral por meio da ressonância magnética funcional é uma abordagem poderosa para entender os fundamentos neurais da dor crônica. A rede de modo padrão, a executiva central e a de saliência constituem as três principais redes cerebrais. A rede de saliência

desempenha um papel na integração de informação sobre o significado positivo, ou negativo no contexto da dor. O estudo em questão comparou a conectividade funcional entre indivíduos com dor crônica inerente a osteoartrite (OA) de joelho e indivíduos saudáveis. Pesquisadores ingleses descobriram mudanças na rede de saliência (ínsula) em resposta à dor provocada por OA. Os participantes com OA dolorosa apresentaram aumento da anticorrelação entre esta região e a rede modo padrão (giro frontal superior, córtex cingulado posterior, lobo parietal esquerdo e lobo parietal direito). Ou seja, maior atividade da ínsula e menor atividade destas estruturas. A análise de causalidade revelou aumento da influência negativa no córtex cingulado posterior em pacientes com OA de acordo com a anticorrelação aumentada. Por fim, esta estrutura cerebral foi correlacionada com uma maior intensidade da dor no grupo paciente. Os resultados apresentados sugerem que a rede de saliência é alterada na dor crônica da OA.

Ivo Vieira de Sousa Neto

Referência: Cottam WJ, Iwabuchi SJ, Drabek MM, Reckziegel D, Auer DP. Altered connectivity of the right anterior insula drives the pain connectome changes in chronic knee osteoarthritis. Pain. 2018; 159(5):929-938.

Alerta submetido em 15/06/2018 e aceito em 15/06/2018.

10. Receptores periféricos de ocitocina inibem o sinal nociceptivo para os neurônios de ampla faixa dinâmica do corno dorsal da medula espinal

O papel inibitório na dor da ocitocina

A ocitocina é um neuropeptídeo sintetizado nos núcleos paraventricular e supraótico do hipotálamo e liberado para a circulação através da neuro-hipófise. Esse peptídeo está envolvido em diferentes funções fisiológicas, tais como a atividade cardiovascular, a respiração, a alimentação, interações sociais e recentemente foi associada à nocicepção. Foi descrito que uma população particular de células presentes na parte parvocelular dos núcleos paraventriculares controlam a atividade da ocitocina e suprime a nocicepção. Também foi demonstrado que a administração intravenosa de ocitocina diminui a atividade neuronal evocada, associada à ativação de fibras C em neurônios de ampla faixa dinâmica, indicando que esse efeito está no nível do gânglio da raiz dorsal. Posteriormente, foi sugerido que a ocitocina liberada pelos núcleos supraópticos modulam a nocicepção pela ativação de receptores de ocitocina localizados em neurônios

nociceptivos nos gânglios da raiz dorsal. A ocitocina não atravessa a barreira hematoencefálica e o atual consenso sobre as propriedades antinociceptivas da ocitocina é restrito ao nível do gânglio da raiz dorsal da medula espinal.

Como os receptores de ocitocina são expressos em células do gânglio da raiz dorsal e nos gânglios trigeminais, nenhum estudo ainda tinha relatado o seu papel nas terminações nervosas nociceptivas periféricas. Neste contexto, os autores do presente estudo objetivaram descrever e testar o potencial antinociceptivo da ocitocina na periferia, bem como o papel funcional dos receptores de ocitocina em terminações nociceptivas periféricas cutâneos. Para realizar este estudo, os autores utilizaram registros eletrofisiológicos em neurônios de ampla faixa dinâmica no corno dorsal da medula espinhal, teste comportamental nociceptivo (teste da formalina) e ferramentas moleculares e farmacológicas com o intuito de revelar um novo mecanismo de modulação da nocicepção periférica mediado pela ocitocina.

Os resultados deste estudo mostram que os receptores de ocitocina são expressos nas terminações nervosas periféricas e estes são capazes de inibir o estímulo nociceptivo. A ocitocina periférica foi capaz de bloquear a atividade sensorial das fibras Aδ e C registradas nos neurônios da medula espinal. Além disso, utilizando o teste da formalina, os autores demonstram que somente a ativação dos receptores de ocitocina da região ipsilateral da medula espinal inibem o comportamento de dor. Os resultados encontrados são reforçados pelo fato de que a proteína dos receptores de ocitocina é expressa no nervo isquiático. Consistente com isso, a imunofluorescência das fibras aferentes primárias sugere que os receptores de ocitocina podem ser localizados em terminais nociceptivos específicos da pele.

Em conjunto, os resultados encontrados pelos autores sugerem que os receptores de ocitocina podem ser encontrados em terminais nociceptivos e que, quando ativados, eles são capazes de inibir o sinal nociceptivo.

Francisco Fábio Bezerra de Oliveira

Referência: González-Hernández A, Manzano-García A, Martínez-Lorenzana G, Tello-García IA, Carranza M, Arámburo C, Condés-Lara M. Peripheral oxytocin receptors inhibit the nociceptive input signal to spinal dorsal horn wide-dynamic-range neurons. Pain. 2017; 158(11):2117-2128.

Alerta submetido em 14/05/2018 e aceito em 14/05/2018.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe *(in memorian)*

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Falecido em 2016 e formado em medicina, foi docente do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP e idealizador deste Projeto DOL

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor

- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores Científicos

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia e Membro da Comissão de Ética no Uso de Animais da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: irschivo@hotmail.com

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Biomédica, mestre e doutora em farmacologia

- Principal área de interesse: neuroimunologia e psicofarmacologia

- E-mail: sabrina.lisboa@gmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas

- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Assessoria Clínica

- **Serguey Malaquias de Almeida**

- Graduação em medicina pela Universidade Federal do Ceará (1994), residência médica em neurocirurgia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (2000) e fellowship em terapia antálgica e cirurgia funcional pelo Hospital A. C. Camargo (2010). Doutor em clínica cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (2016), atua profissionalmente como médico neurocirurgião, com ênfase no tratamento neurocirúrgico da dor e dos transtornos do movimento.

- E-mail: serguey@usp.br

Conselho Editorial

- **Alexandre Gomes de Macedo Maganin**

- Biólogo

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alexandremaganin@hotmail.com

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo, doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alopesusp@hotmail.com

- **Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli**

- Bióloga, Doutora em Ciências Médicas, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: adc@usp.br

- **Andreza Urba de Quadros**

- Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor crônica

- E-mail: andrezaurba@gmail.com

- **Cássia Regina da Silva**

- Doutorado em bioquímica e pós-doutorado em farmacologia

- Principal área de interesse: farmacologia, bioquímica e biologia molecular

- E-mail: cassia.regina@ufu.br

- **Dênis Augusto Santana Reis**

- Bacharel em Biomedicina pela UEL, mestre em Farmacologia pela FMRP-USP e discente do curso de Direito na UEL

- Principal área de interesse: dor neuropática, mecanismo de ação de fármacos, impacto econômico e social da dor

- E-mail: denisaugusto.sr@gmail.com

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**
    - Adriele Alves Santos
    - Ana Carolina Alves Melo de Moura

- Giovanna O. de Brito
- Gleidson Tavares Lima - **Desenvolvedor do livro em formato digital.**
- Letícia Menezes Rodrigues
- Lílian Thaís Veras de Carvalho
- Mariane Aparecida da Silva Marques
- Marília Pereira da Silva
- Paola Costa Carvalho
- Thaise Loyanne Felix Dias
- Thatiane Sandielen Lima Soares
- Thayná Moreira Gomes Marra

- **Erika Ivanna Araya Pallarés**

- Farmacêutica, especialista em farmácia clínica, mestranda em farmacologia (UFPR)

- Principal área de interesse: farmacologia da dor

- E-mail: erikaiaraya@gmail.com

- **Francisco Fábio Bezerra de Oliveira**

- Graduação em Fisioterapia, mestre em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará e doutorando em

Farmacologia pela UFC

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: fabiobezerra18@gmail.com

- **Larissa Garcia Pinto**

- Farmacêutica, Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP e Pós-doutora pela FCFRP-USP. Atualmente, é pós-doutoranda do King’s College London, Reino Unido

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: larissagp@usp.br

- **Mani Indiana Funez**

- Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília

- Principal área de interesse: dor e analgesia

- E-mail: mani@unb.br

- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

- Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor neuropática

- E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

- **Rafael Poloni**

- Farmacêutico Industrial (UFF), Doutor em farmacologia (FMRP-USP), Pós-graduando no MBA executivo de Gestão em Saúde na Fundação Getúlio Vargas, Professor da Faculdade Estácio do Amazonas.

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: rafpoloni@gmail.com

- **Rangel Leal Silva**

- Farmacêutico Clínico-Industrial, mestrando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia

- Principal área de interesse: inflamação e dor Inflamatória

- E-mail: rangel.leal@usp.br

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Observações

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.

c